

# Gammopathie monoclonale

Laquelle aura une signification clinique ?

Anne Cairoli, med associé  
Service d'hématologie  
CHUV

# Epidémiologie

- Les MGUS sont fréquents dans une population de patients âgés et concerne par exemple 2.3-3% de la population de > 50 ans (contre 0.3% des < 50 ans).
- Une gammopathie monoclonale est issue d'un clone lymphocytaire B anormal. Celui-ci est la plus part du temps de faible importance et reste quiescent un longue période de temps.
- Classiquement il s'agit d'un clone plasmocytaire si la gammopathie est IgG, IgA, IgD ou à chaîne légère et lymphoplasmocytaire si IgM.

# Bref rappel techniques laboratoire

## Immuno-fixation

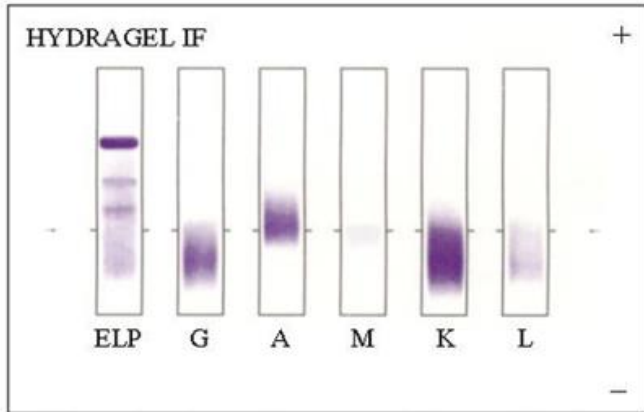


Figure 3a : absence de gammopathie monoclonale

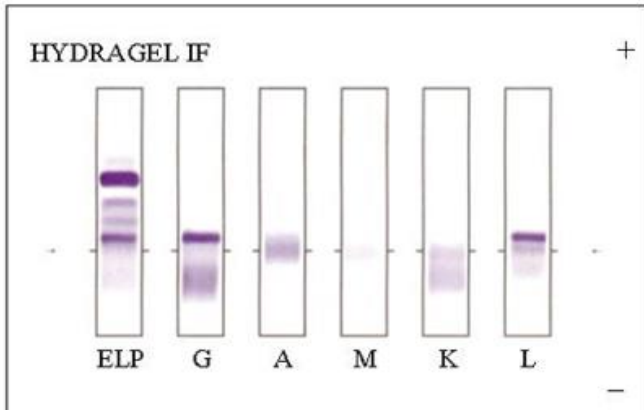
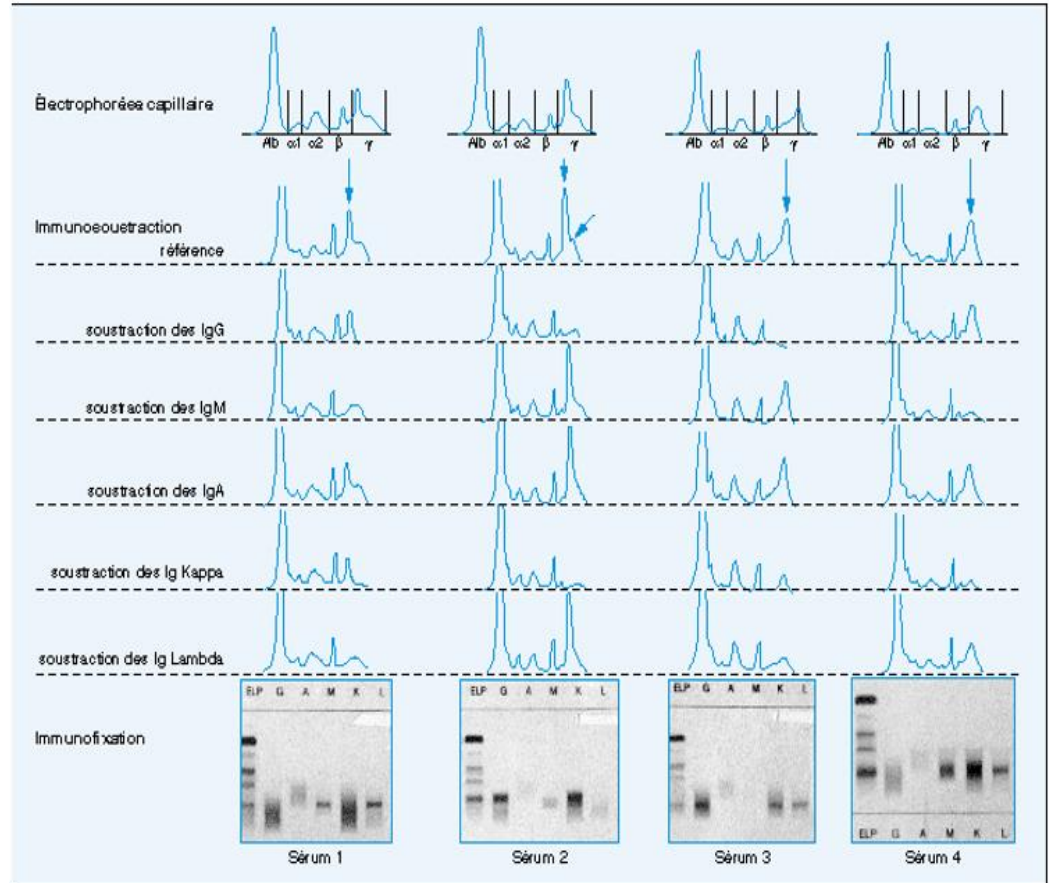


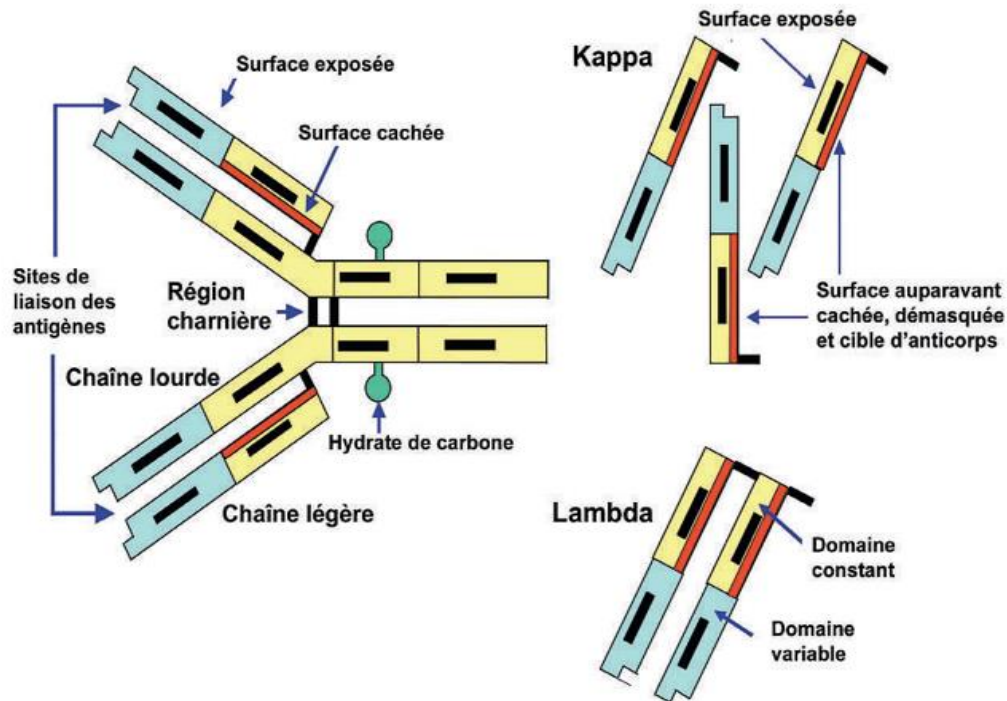
Figure 3b : gammopathie monoclonale de type IgG lambda

## Immuno-soustraction



# Bref rappel techniques laboratoire

## Dosage des chaînes légères libres sériques



# Vignette clinique

- Patiente âgée de 72 ans, très active (sport, culture etc), sans antécédent hormis une chute à ski et fracture du bassin en 2010.
  - Elle effectue à votre consultation son bilan annuel de santé:  
Elle n'a globalement pas de plainte et se sent bien.  
Cette dernière mentionne néanmoins une baisse de la sensibilité au niveau des orteils avec une sensation d'orteils cartonnés depuis au moins une année.
- Au status, elle présente une hypoesthésie en chaussette et une pallesthésie à 2/8 ddc. Pas d'atteinte motrice.
- Le bilan vitaminique, endocrinien, la FSC et la chimie sont normaux.

# Vignette clinique

- Vous compléter le bilan avec une électrophorèse des protéines qui montre un faible pic monoclonal.
- L'immunofixation montre une discrète gammopathie monoclonale IgG kappa. **IgG : 11 g/l (IR: 7-16 g/l), les IgA et IgM sont normales.**
- Le dosage des **chaînes légères libres kappa est augmenté à 390 mg/l (IR: 3.3-19.4 mg/l)**, les lambda libres sont à 10.8 g/l (IR 5.7-26.3 mg/l), **rapport kappa/lambda libre à 36.**

# Vignette clinique

- Comment voudriez-vous poursuivre le bilan et de quoi faut-il se méfier?
  - Quel paramètre biologique devons-nous vérifier ?
  - Quel paramètre clinique doit nous alerter ?

# Vignette clinique

- Quel test de laboratoire sont recommandés face à la découverte d'une gammapathie monoclonale?
- FSC, calcium, albumine, créatinine, compléter avec immunofixation/immunosoustraction dosage des chaînes légères libres, (spot urinaire, récolte urines 24h).
- Faut-il faire compléter le bilan par une ponction biopsie de moelle chez tous les patients ?

Table 1. Adverse Markers for Progression

Variable <sup>a</sup>	Adverse Marker	Points
<b>MGUS</b>		
M spike isotype	IgA	1
M spike concentration	≥15 g/L	1
Serum FLC ratio (κ:λ)	<0.1 or >10	1
Immunoparesis	Uninvolved immunoglobulins below lower level of normal	1 or 2
<b>Light-Chain MGUS</b>		
Serum FLC ratio (κ:λ)	<0.1 or >10	1
Immunoparesis	Uninvolved immunoglobulins below lower level of normal	1, 2, or 3

Abbreviations: FLC, serum free light chain; M spike, monoclonal spike; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance.

<sup>a</sup> MGUS risk category for progression to multiple myeloma: 0 to 1, low-risk and low-risk light chain; 2, intermediate-risk and intermediate-risk light chain; 3 or higher, high-risk and high-risk light chain.



# Critères diagnostic

MGUS	Solitary Plasmacytoma	Smoldering Multiple Myeloma	Multiple Myeloma
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum monoclonal protein &lt; 30 g/L</li> <li>• Clonal bone marrow plasma cells &lt; 10%</li> <li>• No end organ damage (CRAB) or amyloidosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsy proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells</li> <li>• Normal bone marrow</li> <li>• No end organ damage (CRAB) or amyloidosis</li> <li>• Normal skeletal survey or MRI (or CT) of spine and pelvis (except for primary solitary lesion)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum monoclonal protein <math>\geq</math> 30 g/L or urine monoclonal protein <math>\geq</math> 500 mg/24h and or clonal bone marrow plasma cells 10-60%</li> </ul> <p><b>AND</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No end organ damage (CRAB) or amyloidosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clonal bone marrow plasma cells <math>\geq</math> 10% or biopsy proven bony or extramedullary plasmacytoma</li> <li>• Any one or more of following myeloma defining events                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence of end organ damage (CRAB)</li> <li>• Any of one or more of following biomarkers of malignancy                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clonal bone marrow plasma cell percentage <math>\geq</math> 60%</li> <li>• Involved : uninvolved serum free light chain ratio <math>\geq</math> 100</li> <li>• &gt; 1 focal lesions on MRI studies</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

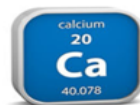
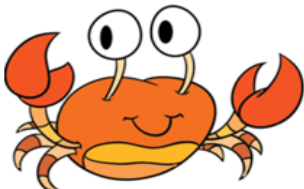
Updated IMWG 2014 criterias

**C: Hypercalcemia** (serum calcium >1 mg/dL higher than the upper limit of normal or >11 mg/dL)

**R: Renal insufficiency** (creatinine clearance <40 mL/min or serum creatinine >2 mg/dL)

**A: Anemia** (Hb >20 g/L below the lower limit of normal, or Hb <100 g/L)

**B: Bone lesions** (one or osteolytic lesions on skeletal radiography, CT or PET-CT)



# Myélome multiple: symptômes et signes cliniques au diagnostic

Signs and Symptoms	Incidence, %
Anemia	73
Bone pain (generally severe and provoked by movement)	58
Elevated creatinine	48
Fatigue/generalized weakness	32
Hypercalcemia	28
Pathologic fracture	26-34
Weight loss	24
Paresthesias	5
Hepatomegaly	4
Splenomegaly	1
Lymphadenopathy	1
Fever	0.7

# Vignette clinique

## Revenons à notre patiente

- IgG monoclonale 11 g/l (< 15 g/l)
- Chaîne légère kappa libres 360 mg/ avec rapport kappa/lambda à 33.
- PBM: pas de plasmocytose monotypique
- Un confrère neurologue effectue un ENMG et conclut à une discrète polyneuropathie sensitive très distale.
- Le diagnostic retenu : MGUS à IgG kappa  
Polyneuropathie sensitive distale des MIS.

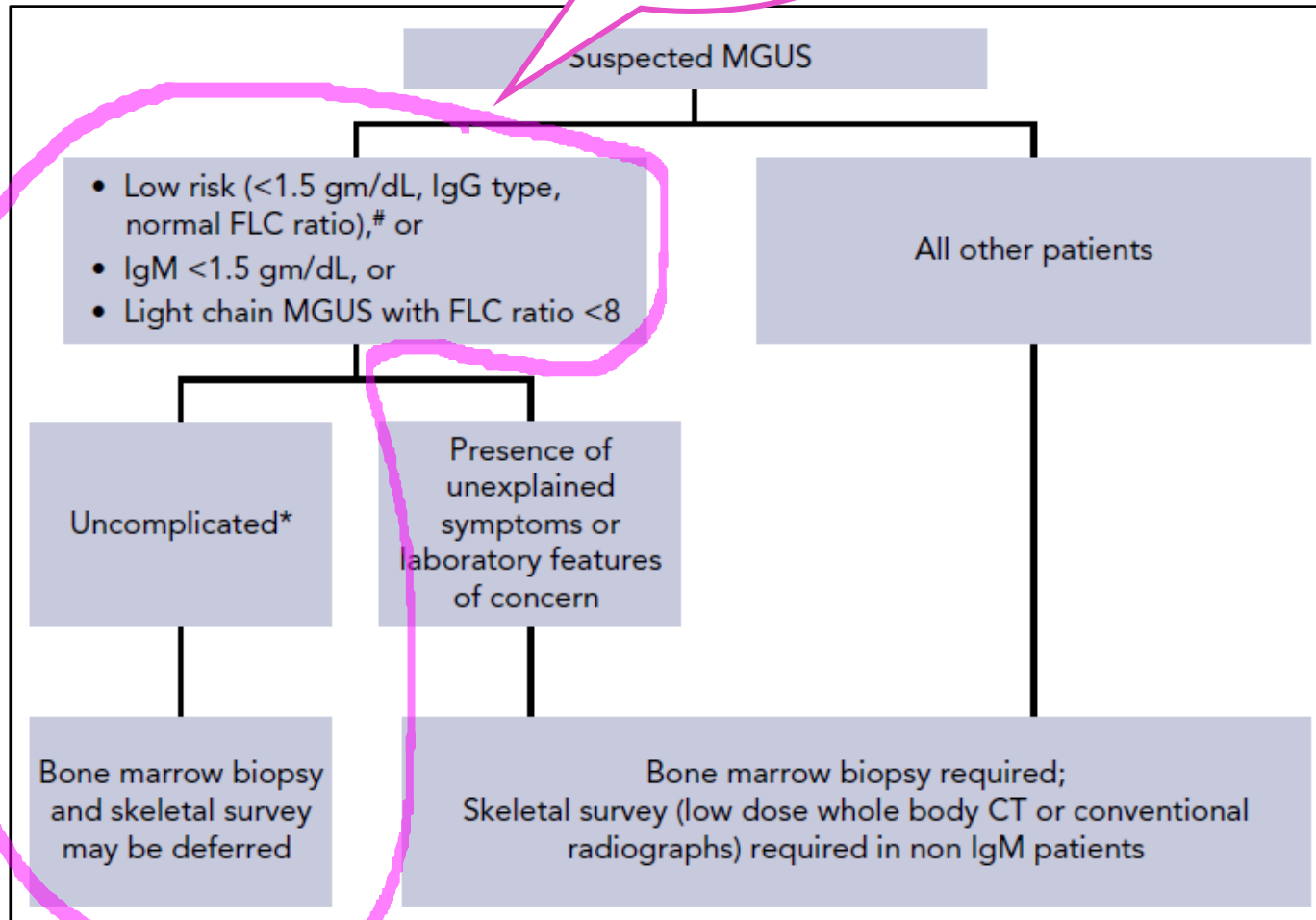
# Critères et évolution des MGUS



Non-IgM MGUS	<p>All 3 criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum monoclonal protein (non-IgM type) &lt;3 gm/dL</li> <li>• Clonal bone marrow plasma cells &lt;10%*</li> <li>• Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesions (CRAB) that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder</li> </ul>	0.5% per year	Multiple myeloma, solitary plasmacytoma, AL amyloidosis
Light-chain MGUS	<p>All criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormal FLC ratio (&lt;0.26 or &gt;1.65)</li> <li>• Increased level of involved light chain (increased <math>\kappa</math> FLC in patients with FLC ratio &gt;1.65 and increased <math>\lambda</math> FLC in patients with FLC ratio &lt;0.26)</li> <li>• No immunoglobulin heavy-chain expression on immunofixation</li> <li>• Absence of end-organ damage that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder</li> <li>• Clonal bone marrow plasma cells &lt;10%*</li> <li>• Urinary monoclonal protein &lt;500 mg per 24 h</li> </ul>	0.3% per year	Light-chain multiple myeloma and AL amyloidosis
IgM MGUS	<p>All 3 criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum IgM monoclonal protein &lt;3 gm/dL</li> <li>• Bone marrow lymphoplasmacytic infiltration &lt;10%*</li> <li>• No evidence of anemia, constitutional symptoms, hyperviscosity, lymphadenopathy, or hepatosplenomegaly that can be attributed to the underlying lymphoproliferative disorder</li> </ul>	1% per year	Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis; rarely IgM multiple myeloma

\*A bone marrow can be deferred in patients with small (<1.5 gm/dL) IgM MGUS, low-risk MGUS (IgG type, M- protein <1.5 gm/dL, normal free light-chain ratio), and small (involved/uninvolved serum-free light-chain ratio <8) light-chain MGUS in whom there are no clinical features concerning for myeloma or lymphoplasmacytic malignancy.

# Algorithme proposé



#Mayo Clinic Risk Stratification Model. \*No unexplained symptoms or laboratory features concerning for serious plasma cell disorder.

# Vignette clinique

Finalemment on retient un diagnostic de MGUS

Quel suivi proposer à cette patiente ?

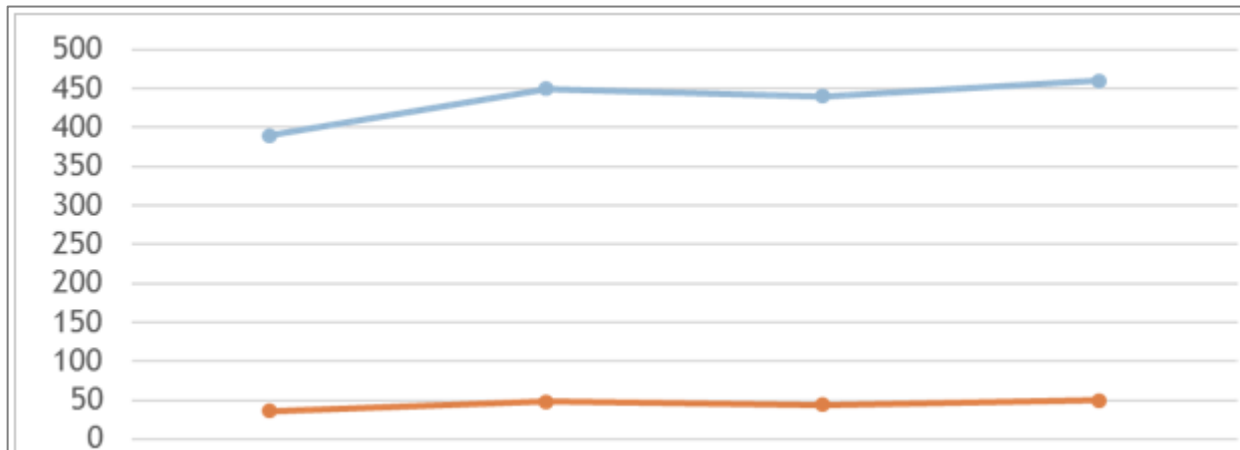
# Suivi des MGUS

- Environ 10% des MGUS vont progresser en Myélome multiple ou néoplasie Lymphoplasmocytaire «LPM».
- Objectif primaire: diagnostic avant la survenue de lésions d'organes cibles.

MGUS risk/recommended tests	UK Myeloma Forum/Nordic Study Group (2009) <sup>14</sup>	International Expert Consensus (2010) <sup>16</sup>	International Myeloma Working Group (2010) <sup>15</sup>	European Myeloma Network (2014) <sup>17</sup>
Low-risk MGUS (IgG, <1.5 gm/dL, and normal FLC ratio)	First year, every 3-4 mo; then every 6-12 mo if stable	First 2 y, every 4-6 mo; then every 6-24 mo	At 6 mo; then every 2-3 y if stable	At 6 mo; then every 1-2 y if stable or no follow-up
All other MGUS	At least every 3-4 mo	First 2 y, every 4-6 mo; then every 6-24 mo	At 6 mo; then every year if stable	At 6 mo; then every year thereafter
Recommended tests	Quantification of M-protein Serum urea nitrogen CBC Calcium Creatinine Electrolytes Immunoglobulin levels	Quantification of M-protein	Quantification of M-protein CBC	Quantification of M-protein CBC Calcium Creatinine

# Vignette clinique

- Contrôle de la paraprotéine avec un contrôle FSC, créatinine calcium tous les 6 mois dans un premier temps (2 ans).
- Entre 2019 et 2022: la chaîne légère libre kappa a augmentée en 2015 à env 450 mg/l puis est restée stable avec un rapport kappa/lambda libre à env 50.



- Chaîne légère kappa libre mg/l

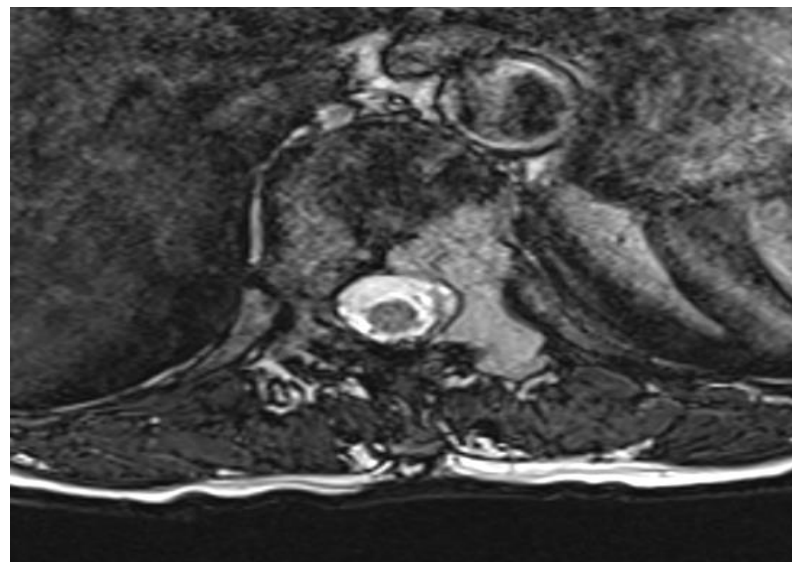
- Ratio k/l libre



# Vignette clinique

- En été 2023, la patiente se sent plus fatiguée depuis 1 année. Au status elle est amaigrie (perte de 2 kg), et les troubles sensitifs sont stables.
- Bilan biologique: FSC, créatinine, calcium, albumine, protéines totales, tests hépatiques sp. TSH sp.
- Dosage des Ig et chaînes légères libres:  
IgG 9.7 g/l. Chaîne légère kappa libre 1260 mg/l, ratio 140

# Vignette clinique



# Vignette clinique

- Est-ce que cette neuropathie périphérique pourrait s'inscrire dans une pathologie secondaire à la gammopathie monoclonale et laquelle?

**TABLE. Clinical Presentation of Peripheral Neuropathy in Plasma Cell Disorders**

Monoclonal gammopathy—associated peripheral neuropathy

Monoclonal gammopathy of undetermined significance

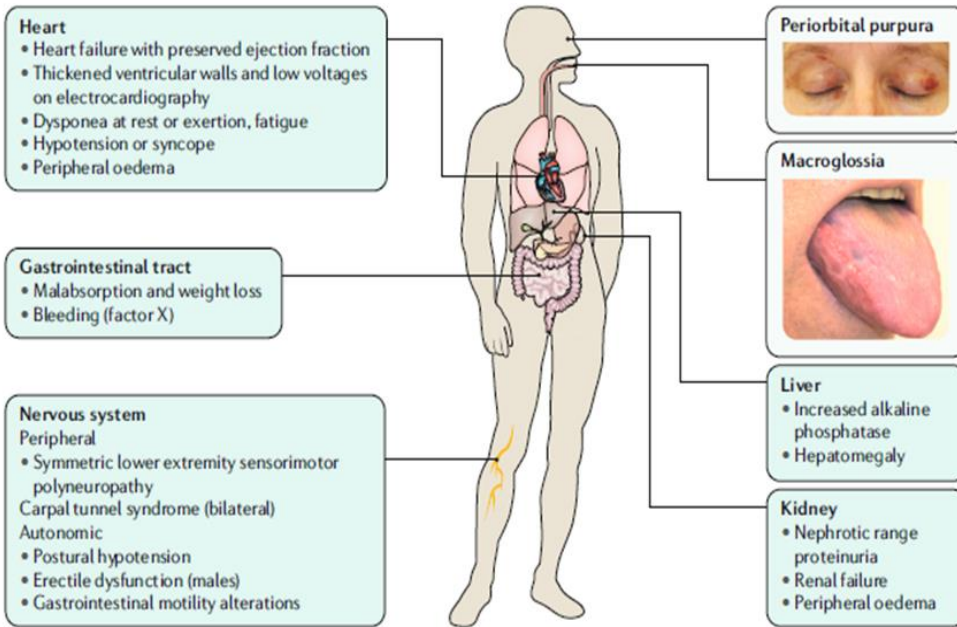
- IgM
- Non-IgM: IgG, IgA

POEMS syndrome

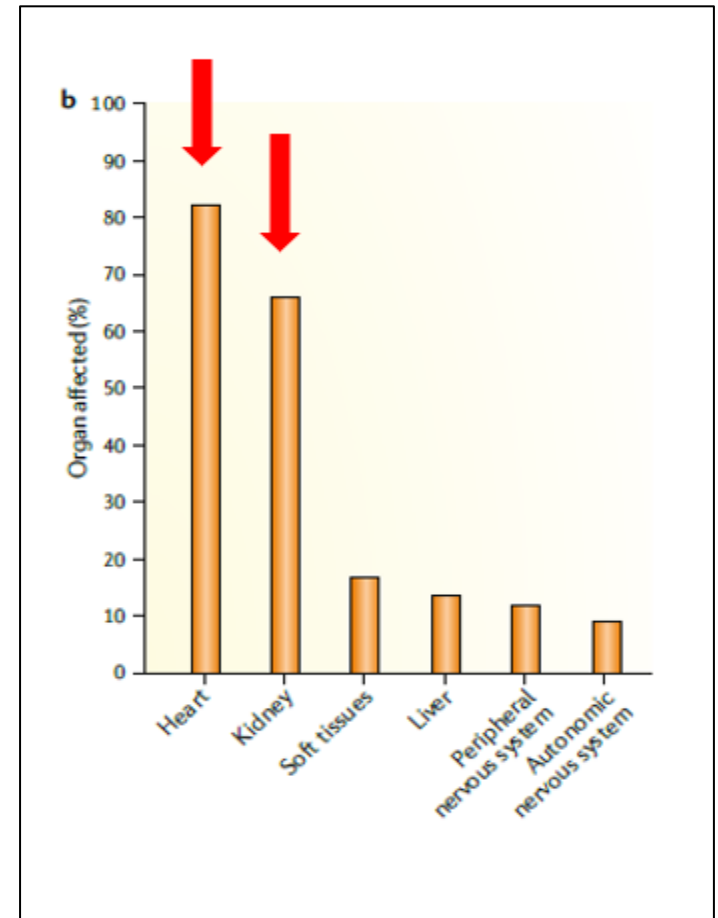
Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis

Unrelated (coincidental neuropathy in patients with a monoclonal protein)

# Amyloidose AL



**Fig. 3 | Organ involvement in systemic AL amyloidosis.** The symptoms of monoclonal immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis are variable and mimic symptoms observed in common conditions of elderly individuals, such as heart failure (fatigue) and diabetes mellitus (proteinuria and peripheral neuropathy), therefore, contributing to late diagnosis. The presence of heart failure with preserved ejection fraction and thickened ventricular walls with low voltages identified using electrocardiography should raise the suspicion of cardiac amyloidosis. Kidney involvement is characterized by proteinuria and progressive renal failure and manifests as peripheral oedema. The involvement of the gastrointestinal tract results in malabsorption and weight loss that can be prominent in some patients, whereas involvement of the autonomic nervous system can cause invalidating postural hypotension. The presence of prototypic signs such as macroglossia (enlargement of the tongue) and periorbital purpura can immediately lead to the right diagnosis. However, such signs are uncommon and, more importantly, appear late in the course of the disease, frequently appearing when the organ damage caused by amyloid is already irreversible.



# Vignette clinique

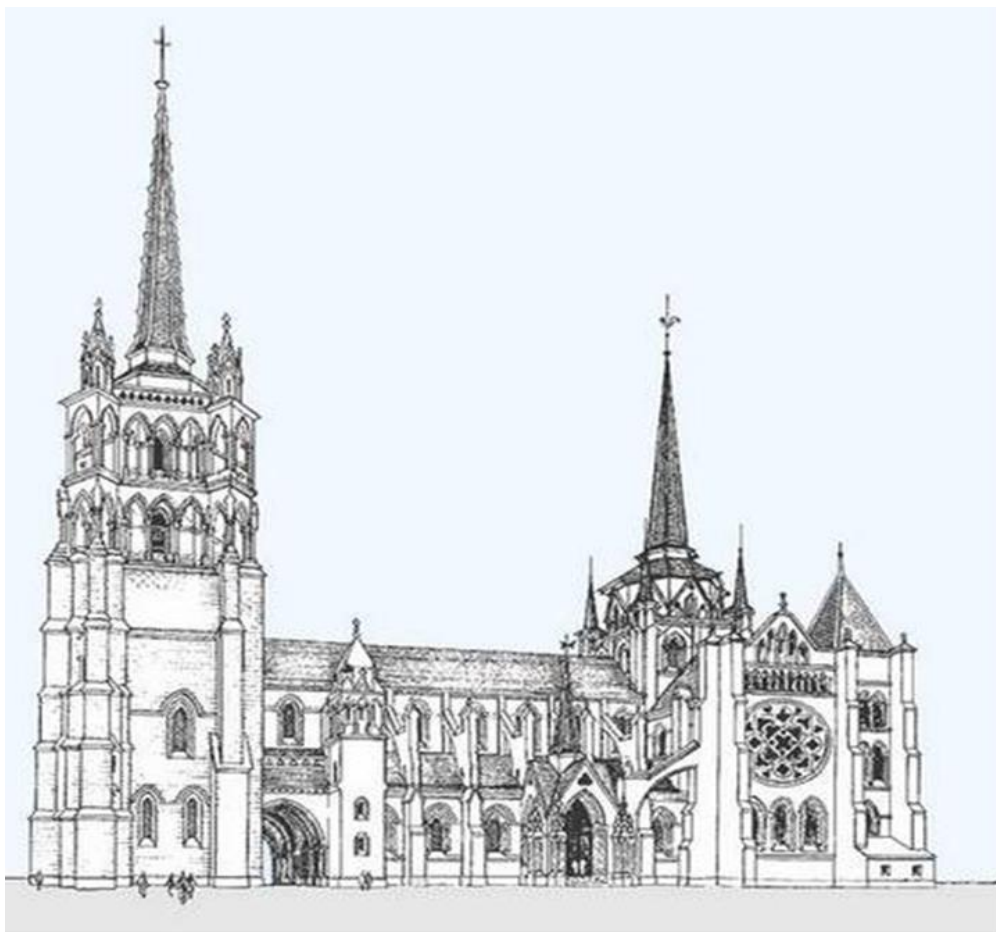
- Sur la base du bilan effectué:
  - Aucun élément en faveur d'un diagnostic d'amyloïdose AL
  - Aucun élément en faveur d'un syndrome de POEMS

# Neuropathie périphérique et Gammopathie monoclonale

- En moyenne, chez les patients présentant une neuropathie périphérique, on détecte 3 à 5 % de gammopathie monoclonale.
- Puisque les MGUS ont une prévalence de 3 à 4 % dans la population de > 50 ans, une relation de causalité n'existe pas nécessairement et les deux phénomènes chez un même patient peut relever d'une coïncidence.
- On estime approximativement 50% de ces associations relevant d'une coïncidence.
- La physiopathologie est mal comprise.
- Les atteintes démyélinisante observée sur les biopsies concernent essentiellement des IgM et 40 à 50% ont des anti-MAG (myelin-associated glycoprotein).

# Take home message

- MGUS est un diagnostic fréquent dans la population âgée.
- La mise en évidence d'un MGUS est souvent «fortuite».
- Une bonne évaluation **clinique** et biologique permet de juger du risque de cancer plasmocytaire (ou lymphoplasmocytaire).
- Mais également de maladies plus rares qui sont importantes à diagnostiquer précocement: MGCS.
- La clinique du patient, même frustrée, est le point principal qui doit alerter le praticien sur l'évolution vers une maladie maligne ou une signification clinique de la gammopathie monoclonale.



**Merci !**